

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

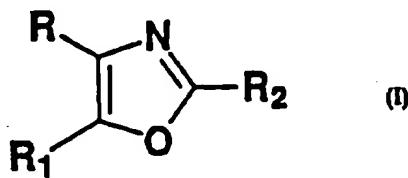


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 263/32, 413/04, A61K 31/42		A1	(11) 国際公開番号 WO96/19462
			(43) 国際公開日 1996年6月27日(27.06.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02588		(81) 指定国 CA, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) 国際出願日 1995年12月15日(15.12.95)			
(30) 優先権データ 特願平6/335838 1994年12月20日(20.12.94) JP 特願平7/93099 1995年3月27日(27.03.95) JP 特願平7/108014 1995年4月5日(05.04.95) JP		添付公開書類	国際調査報告書
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)(JP/JP) 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo, (JP)			
(72) 発明者: および			
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 春田純一(HARUTA, Junichi)(JP/JP) 橋本宏正(HASHIMOTO, Hiromasa)(JP/JP) 松下睦佳(MATSUSHITA, Mutsuyoshi)(JP/JP) 〒569 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP)			
(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)			

(54) Title : OXAZOLE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) 発明の名称 オキサゾール誘導体およびその用途

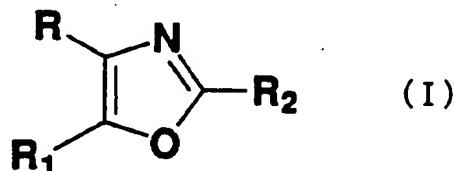


## (57) Abstract

An oxazole derivative represented by general formula (I) or a medicinally acceptable salt thereof, each being excellent in antipyretic, analgesic, antiphil gistic, and particularly selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory effects and promising as an antipyretic, analgesic or antiphil gistic agent reduced in side effects such as gastrointestinal disturbance. In the said formula, one of R and R<sub>1</sub> represents methylsulf nylphenyl, aminosulfonylphenyl or alkylaminosulf nylphenyl, and the other of them represents C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl which may be substituted by 1 or 2 alkyl, thienyl which may be substituted by lower alkyl or halo, or furanyl which may be substituted by lower alkyl or halo; and R<sub>2</sub> represents 1 or 2 alkyl.

(57) 要約

一般式 (I)



(式中、R又はR<sub>1</sub>の一方がメチルスルホニルフェニル基、アミノスルホニルフェニル基又はアルキルアミノスルホニルフェニル基であり、他方が低級アルキル基で置換されてもよい炭素数5乃至7のシクロアルキル基、低級アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されてもよいチエニル基又は低級アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されてもよいフラニル基であり、R<sub>2</sub>は低級アルキル基である)で表わされるオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。該オキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩は、優れた解熱作用、鎮痛作用、抗炎症作用、特にシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 選択的阻害作用を有し、消化管障害等の副作用の少ない解熱、鎮痛、抗炎症剤として有用性が期待される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RUD	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FIR	フィンランド	LT	リトアニア	SSD	スードン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SEG	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SSK	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SSN	スロヴェニア
BFF	ブルギナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SZ	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴ	TD	スウェーデン
BR	ブラジル	HUE	ハンガリー	SLV	スラヴィア共和国	TG	チャード
BYA	ベラルーシ	IIE	アイスランド	ML	マリ	TR	トーゴ
CA	カナダ	IST	アイスランド	MN	モンゴル	TM	タジキスタン
CCF	中央アフリカ共和国	ITP	イタリ	MR	モーリタニア	TR	トルコミニスタン
CGG	コンゴー	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	UAG	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UUS	ウガンダ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	米国
CN	中国	KR	大韓民国	NOZ	ノルウェー	V	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PL	ニュージーランド		ヴィエトナム
DE	ドイツ	L	リヒテンシュタイン		ポーランド		

## 明細書

## オキサゾール誘導体およびその用途

## 「技術分野」

本発明は、新規なオキサゾール誘導体に関するものであり、更に詳しくは、解熱作用、鎮痛作用、抗炎症作用、特にシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の選択的阻害作用を有するオキサゾール誘導体及びその医薬上許容し得る塩、並びにそれら化合物を含有してなる消化管障害等の副作用の少ない抗炎症剤として有用な医薬に関する。

## 「背景技術」

従来より、アラキドン酸代謝産物であるプロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)、プロスタグランジンI<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) 又はトロンボキサンB<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) が炎症に密接に関与していることは知られている。このアラキドン酸代謝経路の中で主要な酵素となるのがシクロオキシゲナーゼである。シクロオキシゲナーゼは、アラキドン酸からプロスタグランジンG<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) を経てプロスタグランジンH<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) を生成する合成酵素であり、シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) 及びシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の2種類が知られている。

COX-1については、1988年にcDNAクローニングが行われ、その一次構造や種々の因子による誘導が明らかになった[Yokoyama, C. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 165: 888-894 (1989); Smith, W. L. et al.: Biochim. Biophys. Acta, 1083: 1-17 (1991); DeWitt, D. L.: Biochim. Biophys. Acta, 1083: 121-134 (1991)]。一方、1989年にはCOX-1のアイソザイム、即ちCOX-2の存在が示唆され[Holtzman, M. J. et al.: J. Biol. Chem., 267: 21438-21445 (1992)]、1991年以降ニワトリ、マウス、ヒトのCOX-2のcDNAがクローニングされた[Xie, W. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 2692-2696 (1991); Kujubu, D. A. et al.: J. Biol. Chem., 266: 12866-12872 (1991); Hla, T. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 7384-7388 (1992)]。更に、COX-2は、ホルボールエステルやリボポリサッカライド (

LPS) 等で速やかに誘導され、炎症や気管支喘息等との関連が想定された。

COX-1は、殆どすべての細胞に全身的に恒常的に存在し、生理的作用として、例えば胃、腎臓等の機能に必要なプロスタグランジン(PG)生成に関与している。従って、COX-1を阻害した場合、胃粘膜を保護している血管拡張性のPGE<sub>2</sub>やPGI<sub>2</sub>のPG生成が抑制され、胃粘膜の保護作用が低下し、その結果潰瘍を生じる等の悪影響があった。また、一般に腎血流量の低下している病態においては、体内における血管拡張性PGE<sub>2</sub>の産生増加により腎血流量が増加され、それによって糸球体濾過値が適正に維持されているのに対し、COX-1の阻害によってこの血管拡張性PGの産生が抑制された場合、腎血流量が低下し、虚血性急性腎不全を発症する等といった副作用が生じる場合がある。

一方、COX-2は単球、滑膜細胞、顆粒膜細胞、静脈内皮細胞等の特定の部位に存在し、炎症時に局所的に発現され、COX-2により生成されたPGが炎症や組織障害に大きく関与しているものと考えられている。

現在、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)としては、例えばアスピリン、メフェナム酸、ジクロフェナック、インドメタシン、イブプロフェン又はナプロキセン等が、広く臨床で用いられている。これらNSAIDの多くは、シクロオキシゲナーゼ(COX)を選択的に阻害する抗炎症剤であるにもかかわらず、同時に消化管障害等の副作用も生じていた。これは、COXを選択的に阻害はするものの、COX-1及びCOX-2の両方を阻害するために副作用が生じると考えられている。

従って、炎症部位に特異的に誘導されるCOX-2を選択的に阻害すれば、潰瘍のごとき消化管障害等の副作用のない抗炎症剤を提供することができると期待されている。

最近に至り、このような消化管障害等の副作用の低減を目的とした、即ちCOX-2選択的阻害活性を有する抗炎症剤について様々な報告がなされている。

例えば、WO 94/15932号公報には、COX-2阻害剤としてチオフェン、フラン、ピロール等のヘテロ原子を1つ有する5員環化合物、例えば3-(

4-メチルスルホニルフェニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) チオフェンが開示されている。しかしながら、これら化合物は、チオフェン等の3位、4位にアリール基又はヘテロアリール基を有することを特徴としており、本発明化合物を示唆するものではない。

また、シクロオキシゲナーゼ阻害作用、プロスタグランジン合成抑制作用又はトロンボキサンA<sub>2</sub>合成阻害作用を有する抗炎症剤についての報告も種々なされている。

例えば、特開平3-141261号公報には、1 - (4-フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル等のピラゾール誘導体が、特開昭57-183767号公報には、2-メチルチオ-5-フェニル-4-(3-ピリジル)-チアゾール等のチアゾール誘導体が、特開昭60-58981号公報には、2-エチル-4-(4-メトキシフェニル) - 5 - (3-ピリジル) - 1, 3-チアゾール等のチアゾール誘導体が開示されている。しかしながら、これら公報には、抗炎症剤として有用であるとの記載はあるものの、副作用の低減を目的とした、即ちCOX-2選択的阻害作用を有する旨の記載は勿論、それを示唆する記載もない。

一方、本発明化合物のごときオキサゾール誘導体又はチアゾール誘導体等を有する化合物についても種々報告されている。

例えば、US 4 6 3 2 9 3 0号明細書には、5-シクロヘキシル-4-(4-メチルスルホニルフェニル) -  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ビス(トリフルオロメチル)オキサゾール-2-メタノール等のアルキル-アリールオキサゾール等が開示されている。しかしながら、同公報化合物は、高血圧症に有効な化合物であり、抗炎症としての有用性の開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

特表昭59-500054号公報には、2 - [4-フェニル-5-(3-ピリジル)-オキサゾール-2-イル] - プロピオン酸エチルエステル等のオキサゾール環の4位又は5位の一方にヘテロアリール基を有し、他方には炭素環式アリール基を有し、かつ2位には低級アルキレン等を介したカルボキシ基、エステル

基又はアミド化カルボキシ基を有するオキサゾール誘導体が、特表昭59-500055号公報には、2-[4-フェニル-5-(3-ビリジル)-イミダゾール-2-イル]-アセトアルデヒドジメチルアセタール等のイミダゾール環の4位又は5位にヘテロアリール基及び/又は炭素環式アリール基を有し、かつ2位には低級アルキレン等を介したホルミル又はアセタール化ホルミルを有するイミダゾール誘導体が開示されている。しかしながら、これらの化合物は、その記載から明らかなように、主たる特徴は2位の低級アルキレン等を介した置換基であり、本発明化合物を示唆するものではない。また、これら化合物は、炎症性皮膚疾患用皮膚消炎剤又は粘膜消炎剤として有効であるとの記載のみで、COX-2選択性阻害作用を有する旨の記載は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

特開平5-70446号公報には、N-[5-シクロヘキシル-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル]トリフルオロメタンスルホンアミド等のN-チアゾリルスルホンアミド誘導体が、特開平2-83372号公報には、4-シクロヘキシル-5-フェニル-2-チ-ブチル-イミダゾール等のシクロヘキシルイミダゾール誘導体が開示されている。しかしながら、これら公報には、チアゾール環又はイミダゾール環の4位又は5位をアミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基又は低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基で置換する点に関しては何ら開示がない。

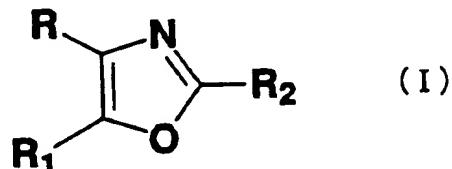
また、WO 94/27980号公報には、COX-2阻害剤として2-フェニル-4-シクロヘキシル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール等のオキサゾール化合物が開示されている。しかしながら、これら公報に記載される化合物は、同明細書全体の記載からみてオキサゾール環の4位及び5位における4-フルオロフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基を主たる特徴とするものであって、本発明のごとき特定の置換基を組み合わせてなる化合物を示唆するものでない。かつ本発明化合物の優れたCOX-2選択性阻害活性は同公報記載の化合物から予想されるものでない。

### 「発明の開示」

本発明者等は、前記のごとく消化管障害等の副作用のない解熱、鎮痛、抗炎症作用を有する新規な化合物を提供すべく銳意検討した結果、既知化合物に比べ、優れた解熱作用、鎮痛作用、抗炎症作用、特にCOX-2に対する選択的阻害作用を有し、消化管障害等の副作用の少ない新規なオキサゾール誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、下記(1)乃至(9)に示すオキサゾール誘導体及び医薬に関する。

#### (1) 一般式 (I)



(式中、R又はR<sub>1</sub>の一方がメチルスルホニルフェニル基、アミノスルホニルフェニル基又はアルキルアミノスルホニルフェニル基であり、他方が低級アルキル基で置換されてもよい炭素数5乃至7のシクロアルキル基、低級アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されてもよいチエニル基又は低級アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されてもよいフリル基であり、R<sub>2</sub>は低級アルキル基である)で表わされるオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(2) R又はR<sub>1</sub>の一方がメチルスルホニルフェニル基又はアミノスルホニルフェニル基であり、他方がシクロヘキシル基、又はメチル基若しくはハロゲン原子で置換されてもよいチエニル基であり、かつR<sub>2</sub>がメチル基である上記(1)記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(3) R<sub>1</sub>がメチルスルホニルフェニル基又はアミノスルホニルフェニル基であり、Rがシクロヘキシル基、5-ハロー-2-チエニル基又は5-メチル-2-チエニル基であり、かつR<sub>2</sub>がメチル基である上記(2)記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(4) R<sub>1</sub> がメチルスルホニルフェニル基である上記(3)記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(5) R<sub>1</sub> がアミノスルホニルフェニル基である上記(3)記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(6) 4-シクロヘキシル-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール;

5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-4-(4-メチルシクロヘキシル)オキサゾール;

4-シクロヘプチル-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール;

4-シクロペンチル-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール;

4-(2-フリル)-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール;

5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-4-(3-チエニル)オキサゾール;

5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-4-(2-チエニル)オキサゾール;

4-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-5-(2-チエニル)オキサゾール;

4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール;

5-(5-クロロ-2-チエニル)-2-メチル-4-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール;

5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-4-(5-メチル-2-チエニル)オキサゾール;

4-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-5-(5-メチル-2

－チエニル) オキサゾール；

5-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール；

5-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-メチルオキサゾール；

4-シクロヘキシル-2-メチル-5-(4-メチルアミノスルホニルフェニル)オキサゾールからなる群から選ばれる上記(1)記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(7) 4-シクロヘキシル-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール；

4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール；

5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-4-(5-メチル-2-チエニル)オキサゾール；

5-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾールからなる群から選ばれる上記(3)記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(8) 上記(1)記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤。

(9) 上記(1)記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる抗炎症剤。

ここで、「アルキル基」とは、分岐してもよい炭素原子数1乃至6個のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ネオヘキシル基等である。好ましくは低級アルキル基であり、特に好ましくはメチル基である。

「低級アルキル基」とは、分岐してもよい炭素原子数1乃至4個のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基である。

アルキルアミノスルホニルフェニル基における「アルキルアミノスルホニル」とは、アミノスルホニル基が上記アルキル基で置換されたものであり、具体的には、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、ブチルアミノスルホニル基、イソブチルアミノスルホニル基、sec-ブチルアミノスルホニル基、tert-ブチルアミノスルホニル基、ベンチルアミノスルホニル基、イソベンチルアミノスルホニル基、ネオベンチルアミノスルホニル基、tert-ベンチルアミノスルホニル基、ヘキシルアミノスルホニル基、イソヘキシルアミノスルホニル基、ネオヘキシルアミノスルホニル基等である。好ましくは炭素原子数1乃至4個の低級アルキル基で置換されたアミノスルホニル基であり、具体的にはメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、ブチルアミノスルホニル基、イソブチルアミノスルホニル基、sec-ブチルアミノスルホニル基、tert-ブチルアミノスルホニル基である。特に好ましくはメチルアミノスルホニル基である。

「シクロアルキル基」とは、炭素数5乃至7個のシクロアルキル基であり、具体的にはシクロベンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基である。好ましくはシクロヘキシル基である。

「ハロゲン原子」とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子等である。

「医薬上許容し得る塩」とは、上記一般式(I)で示されるオキサゾール誘導体と無毒性の塩を形成するものであれば如何なるものであってもよいが、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩；リジン塩、アルギニン塩等のアミノ

酸塩を挙げることができる。また、場合によっては水和物であってもよい。

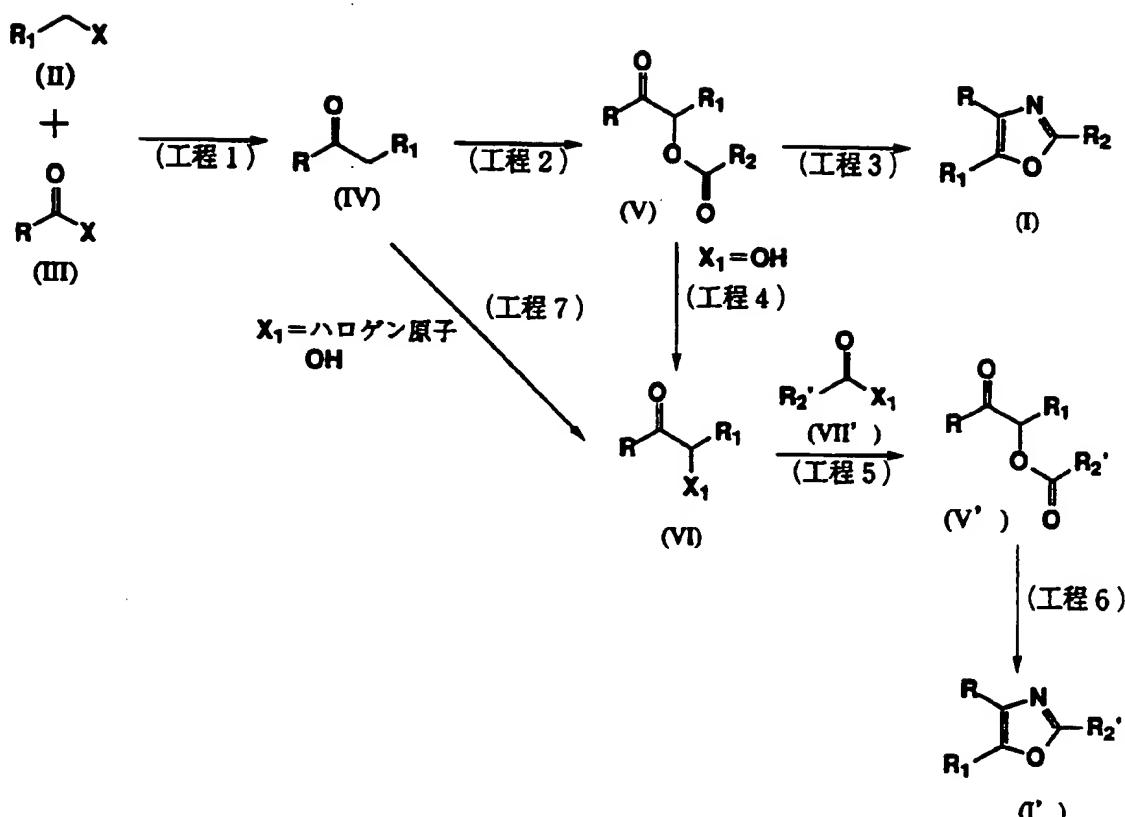
本発明のオキサゾール誘導体としては、特にR又はR<sub>1</sub>の一方、特にR<sub>1</sub>がメチルスルホニルフェニル基又はアミノスルホニルフェニル基であり、他方がシクロヘキシル基又は塩素原子或いはメチル基で置換されたチエニル基であり、尚且つR<sub>2</sub>がメチル基であるものが好ましい。

本発明化合物は、優れた解熱作用、鎮痛作用、抗炎症作用を有し、しかもCOX-2を選択的に阻害するため消化管障害等の副作用のない治療薬として期待される。

一般式(I)で示される本発明化合物又はその医薬上許容し得る塩を医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、增量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、餌味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテートゼラチン、ラクトース、デンプン等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、座剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態により経口又は非経口的に投与することができる。

投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日当たり化合物(I)を0.1～1000mg、特に1mg～300mgを投与するのが好ましい。

本発明の化合物は例えば下記の方法によって製造することができるが、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではないことは勿論である。



(式中、R<sub>2</sub>' は低級アルキル基（但し、R<sub>2</sub>' はR<sub>2</sub> と異なる低級アルキル基である）を、X はハロゲン原子を、X<sub>1</sub> はハロゲン原子又は水酸基を示し、R、R<sub>1</sub> 及びR<sub>2</sub> は前述のとおりである）

#### （工程 1）

化合物 (IV) は、化合物 (II) と亜鉛又はマグネシウム等の金属の存在下、化合物 (III) を 1. 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ベンゼン又はトルエン等の不活性溶媒中、室温で反応させることにより合成することができる。また、この時、パラジウム (O) 錯体又は銅 (I) 錯体等の触媒を加えてもよい。

#### （工程 2）

化合物 (V) は、化合物 (IV) を四酢酸鉛又は酢酸マンガン等の錯体存在下、R<sub>2</sub> COOH (式中、R<sub>2</sub> は前述のとおりである) に対応する酢酸、プロピオン酸、安息香酸等の低級アルカンカルボン酸中、或いは必要に応じベンゼン等の溶

媒とともに加熱還流することにより合成することができる。

(工程 3)

化合物 (I) は、化合物 (V) を酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム等の低級アルカンカルボン酸アンモニウム又は炭酸アンモニウム等の無機酸アンモニウム等のアンモニウム塩存在下、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等の低級アルカンカルボン酸等の酸性溶媒中、加熱還流することにより合成することができる。この反応において、R 又は R<sub>1</sub> が芳香族複素環の場合、4 位の R と 5 位の R<sub>1</sub> が逆転した異性体ができることがある。

また、化合物 (I) は下記の経路でも合成可能である。

(工程 4) (X<sub>1</sub> が水酸基の場合)

この工程及び工程 5、工程 6 は、R<sub>1</sub> (例えばメチル基) を他の R<sub>2</sub> (R<sub>2</sub>、例えばエチル基) に変換する場合に有益である。

X<sub>1</sub> が水酸基である場合、化合物 (VI) は、化合物 (V) を炭酸カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等の塩基存在下、メタノール、エタノール、ジオキサン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

(工程 5)

化合物 (V') は、化合物 (VI) と化合物 (VII') とをピリジン中、又はトリエチルアミン等の塩基の存在下に塩化メチレン、クロロホルム等の有機溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

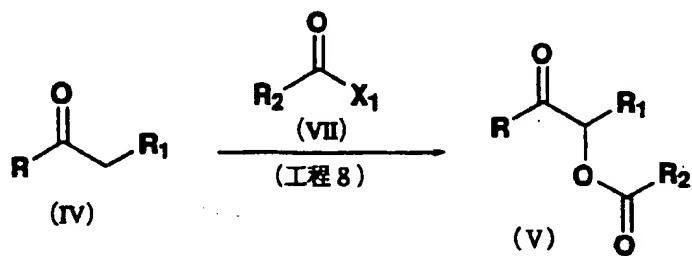
(工程 6)

化合物 (I') は、化合物 (V') を工程 3 と同様に処理することによって得られる。なお、R 又は R<sub>1</sub> の一方がアミノスルホニルフェニル基であるような化合物を所望の場合は、対応するメチルスルホニルフェニル基を有する化合物から公知の方法に従って製造することもできる。

ところで、化合物 (VI) 及び化合物 (V) はそれぞれ下記の工程 7、工程 8 でも合成できる。

(工程 7) (X<sub>1</sub> がハロゲン原子又は水酸基の場合)

化合物 (VI) は、化合物 (IV) を臭素、塩素又はN-ブロムスクシンイミド等のハロゲン化剤存在下、酢酸、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ベンゼン又はトルエン等の不活性溶媒中で反応させるか、または酢酸ヨードベンゼン等の酸化剤で酸化することによって合成することができる。また、ヒドロキシ化体は前述の化合物 (VI) のハロゲン化体を1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン又はトルエン等の不活性溶媒中、塩基性水溶液で処理することによっても合成することができる。

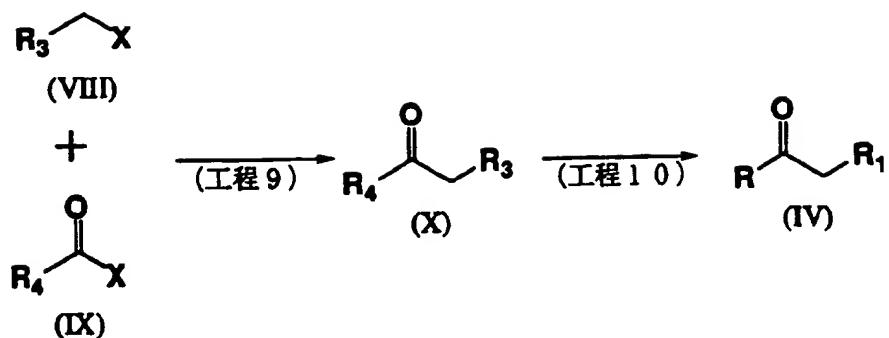


(式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及びX<sub>1</sub> は前述のとおりである)

## (工程 8)

化合物 (V) は、化合物 (IV) と化合物 (VII) とを酢酸マンガン等の金属錯体存在下、ベンゼン等の不活性溶媒中で反応させることにより合成することができる。

なお、R、R<sub>1</sub> の一方がアルキルアミノスルホニルフェニル基又はアミノスルホニルフェニル基である化合物を所望の場合は、R<sub>3</sub> 又はR<sub>4</sub> の一方がメトキシスルホニルフェニル基である化合物 (X) から、下記のごとき工程に従うことによっても化合物 (IV) を合成することができる。



(式中、 $\text{R}_3$  及び  $\text{R}_4$  の一方はメトキシルホニルフェニル基であり、他方は低級アルキル基で置換されてもよいシクロアルキル基又は低級アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されてもよいチエニル基又はフリル基であり、 $\text{R}$ 、 $\text{R}_1$  及び  $\text{X}$  は前述のとおりである)

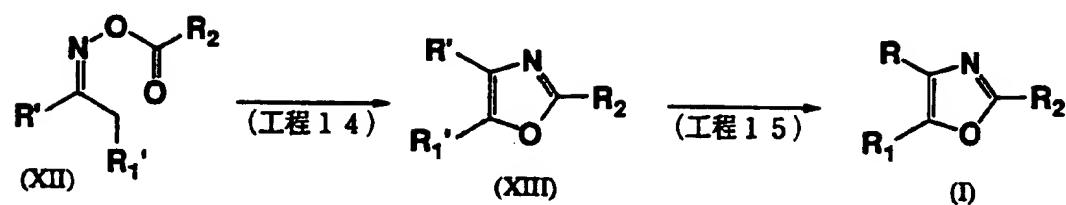
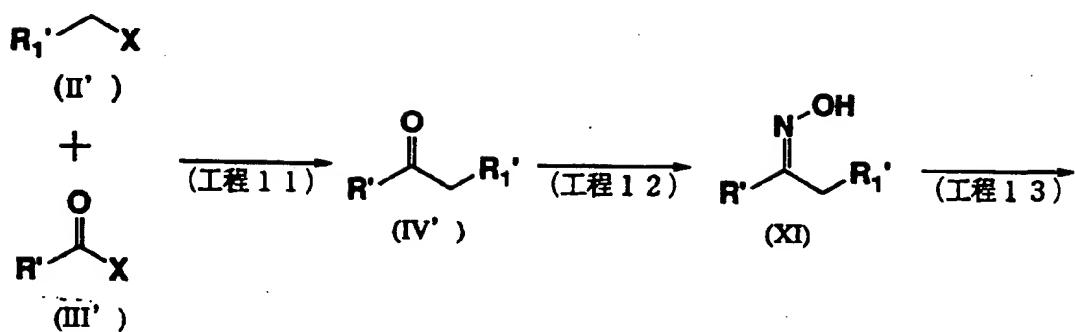
#### (工程 9)

化合物 (X) は、化合物 (VIII) 及び化合物 (IX) を用い、(工程 1) と同様にすることで合成することができる。

#### (工程 10)

化合物 (IV) は、化合物 (X) をピリジン中、又はヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化リチウム等の存在下、アセトン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、加熱還流した後、チオニルクロライド又はオキザリルクロライド等を加温下で反応させる。次いで、アンモニア水若しくはアルキルアミン存在下、又は酢酸ナトリウム等の塩基及びアルキルアミン塩酸塩等のアンモニウム塩存在下、テトラヒドロフラン、エーテル、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、ジオキサン等の有機溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

更に、化合物 (I) は下記の経路でも合成可能である。



(式中、R' 及びR<sub>1'</sub> の一方はフェニル基であり、他方は低級アルキル基で置換されてもよいシクロアルキル基又は低級アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されてもよいチエニル基又はフリル基であり、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及びXは前述のとおりである)

#### (工程11)

化合物 (IV') は、化合物 (II') と亜鉛又はマグネシウム等の金属の存在下、化合物 (III') を1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ベンゼン又はトルエン等の不活性溶媒中、室温で反応させることにより合成することができる。また、この時、パラジウム (0) 錫体又はヨウ化第一銅等の触媒を加えてもよい。

#### (工程12)

化合物 (XI) は、化合物 (IV') とヒドロキシルアミン塩酸塩を酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム又は炭酸カリウム等の塩基存在下、メタノール、エタノール若しくはテトラヒドロフラン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、加熱還流することにより合成することができる。

#### (工程13)

化合物(XII)は、化合物(XI)を無水酢酸、塩化アセチル等のアシル化剤の存在下、ピリジン中、又はトリエチルアミン等の塩基存在下に塩化メチレン、クロロホルム等の有機溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

(工程14)

化合物(XIII)は、化合物(XI)をギ酸、酢酸等の酸性溶媒中、加熱還流することにより合成することができる。このとき、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム等の脱水剤を加えてよい。

(工程15)

化合物(I)は、化合物(XIII)をクロロスルホン酸等のクロロスルホニル化剤存在下、クロロホルム、塩化メチレン等の有機溶媒中又は無溶媒で反応させる。

次いでその生成物をアミノスルホニル化又はアルキルアミノスルホニル化する場合は、アンモニア水若しくはアルキルアミン存在下、又は酢酸ナトリウム等の塩基及びアルキルアミン塩酸塩等のアンモニウム塩存在下、テトラヒドロフラン、エーテル、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、ジオキサン等の有機溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。また、アルキルスルホニル化する場合は、J. Org. Chem., 56: 4974-4976 (1991) 記載の方法により合成することができる。

このようにして得られた化合物(I)は公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶又はクロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

次に実施例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

4-シクロヘキシル-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール(式(I); R=シクロヘキシル、R<sub>1</sub>=4-メチルスルホニルフェニル、R<sub>2</sub>=メチル)の合成

工程 1) シクロヘキシル 4-メチルスルホニルベンジルケトン (式 (IV)) : R = シクロヘキシル、R<sub>1</sub> = 4-メチルスルホニルフェニル)

シクロヘキサンカルボニルクロライド (6. 18 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (2. 32 g) 及び亜鉛末 (3. 42 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (200 ml) 溶液に、4-メチルスルホニルベンジルプロマイド (10. 00 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液を室温で滴下し、2 時間攪拌した。不溶物を濾過して除去した後、濾液を濃縮した。その後、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルを加えることにより白色固体の表題化合物 (5. 42 g、収率 48%) を得た。

工程 2) 2-シクロヘキシル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-オキソエチル アセテート (式 (V)) : R = シクロヘキシル、R<sub>1</sub> = 4-メチルスルホニルフェニル、R<sub>2</sub> = メチル)

上記工程 1) で合成した化合物 (1. 48 g) の酢酸 (20 ml) 溶液に、四酢酸鉛 (2. 5 g) を加え、3 時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えた後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 2) で精製することにより白色固体の表題化合物 (0. 52 g、収率 29%) を得た。

工程 3) 4-シクロヘキシル-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル) オキサゾール (式 (I)) : R = シクロヘキシル、R<sub>1</sub> = 4-メチルスルホニルフェニル、R<sub>2</sub> = メチル)

上記工程 2) で得られた化合物 (0. 52 g) と酢酸アンモニウム (0. 29 g) の酢酸 (10 ml) 溶液を 3 時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルに溶かし、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 2) で精製すること

により白色固体の表題化合物 (0. 38 g、収率 77%) を得た。

### 実施例 2

5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-4-(5-メチル-2-チエニル)オキサゾール (A) (式 (I)) ; R = 5-メチル-2-チエニル、R<sub>1</sub> = 4-メチルスルホニルフェニル、R<sub>2</sub> = メチル) 及び 4-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-5-(5-メチル-2-チエニル)オキサゾール (B) (式 (I)) ; R = 4-メチルスルホニルフェニル、R<sub>1</sub> = 5-メチル-2-チエニル、R<sub>2</sub> = メチル) の合成

工程 3) 上記実施例 1 の工程 1) 及び工程 2) と同様にして得られた 1-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル アセテート (0. 80 g) と酢酸アンモニウム (1. 02 g) の酢酸 (15 ml) 溶液を 4 時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で分離精製することにより白色固体の表題化合物 (A) (0. 26 g、収率 34%) と表題化合物 (B) (0. 02 g、収率 3%) をそれぞれ得た。

### 実施例 3

4-シクロヘキシル-2-エチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール (式 (I')) ; R = シクロヘキシル、R<sub>1</sub> = 4-メチルスルホニルフェニル、R<sub>2</sub> = エチル) の合成

工程 4) 2-シクロヘキシル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-オキソエタノール (式 (VI)) ; R = シクロヘキシル、R<sub>1</sub> = 4-メチルスルホニルフェニル、X<sub>1</sub> = ヒドロキシ)

実施例 1 の工程 1) 及び工程 2) と同様にして得られた 2-シクロヘキシル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-オキソエチル アセテート (0. 34 g) と 1N 水酸化リチウム (1. 0 ml) のメタノール (2 ml) 及びジオキサン (1 ml) 溶液を氷冷下で 0. 5 時間攪拌した後、5% クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。溶媒を留去することで表題化合物の粗生成物 (0. 30 g) を得た。

工程 5) 2-シクロヘキシル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-オキソエチル プロピオネート (式 (V')) ; R = シクロヘキシル、R<sub>1</sub> = 4-メチルスルホニルフェニル、R<sub>2</sub>' = エチル)

上記工程 4) で得られた粗生成物 (0. 20 g) をピリジン (1. 5 ml) に溶かし、プロピオニルクロライド (0. 10 ml) を氷冷下で加えた。室温で 4 時間攪拌後、溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、白色固体の表題化合物 (0. 12 g、収率 50%) を得た。

工程 6) 4-シクロヘキシル-2-エチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル) オキサゾール (式 (I')) ; R = シクロヘキシル、R<sub>1</sub> = 4-メチルスルホニルフェニル、R<sub>2</sub>' = エチル)

上記工程 5) で得られた化合物を実施例 1 の工程 3) と同様にして白色固体の表題化合物 (0. 06 g、収率 63%) を得た。

#### 実施例 4 乃至 12

実施例 1 乃至実施例 3 と同様にして表 1 乃至表 5 の化合物を得た。表中、Me はメチル基、Et はエチル基、Ph はフェニル基を示す。

表 1

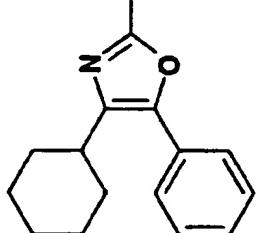
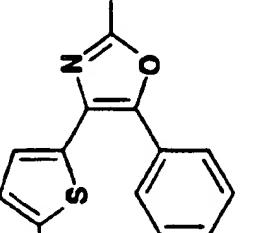
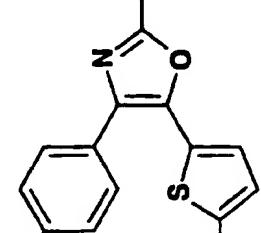
実施例	化合物	融点	$^1\text{H NMR}$ ( $\delta$ ) ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	MS	元素分析
1	 <b>MeSO<sub>2</sub></b>	110 °C 白色結晶	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 1.20 - 1.98 (10H, m) 2.51 (3H, s) 2.82 (1H, m) 3.08 (3H, s) 7.72 (2H, d, J=8.4Hz) 7.98 (2H, d, J=8.4Hz)	neat 2927 2853 1602 1578 1308 1152	FAB+ 320 (MHz)	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ 計算値 C 63.92 % H 6.63 % N 4.39 % 測定値 C 63.83 % H 6.69 % N 4.19 %
2 (A)	 <b>MeSO<sub>2</sub></b>	155 °C 淡黄色結晶	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 2.52 (3H, d, J=0.74Hz) 2.55 (3H, s) 3.09 (3H, s) 6.72 (1H, dt, J=1.1, 3.3Hz) 7.15 (1H, d, J=3.7Hz) 7.9 - 7.96 (4H, m)	KBr 3428 2998 2918 1599 1584	FAB+ 334 (MHz)	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}_2$ 計算値 C 57.64 % H 4.53 % N 4.20 % 測定値 C 57.72 % H 4.47 % N 4.23 %
2 (B)	 <b>MeSO<sub>2</sub></b>	油状物	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 2.52 (3H, s) 2.54 (3H, s) 3.08 (3H, s) 6.74 (1H, d, J=3.4Hz) 7.12 (1H, d, J=3.4Hz) 7.94 (3H, s)	neat 2924 1601 1310	FAB+ 334 (MHz)	

表 2

实施例	化合物	融点	$^1\text{H NMR}$ ( $\delta$ ) ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	MS	元素分析
3		114 $^{\circ}\text{C}$ 白色结晶	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 1.38 (3H, m) 1.38 (3H, t, J=7.7Hz) 1.7 - 1.9 (7H, m) 2.83 (1H, m) 2.85 (2H, q, J=7.7Hz) 7.72 (2H, d, J=8.8Hz) 7.99 (2H, d, J=8.8Hz)	KBr 2933 1612 1576 1300 1147	FAB+ 334 (MH <sup>+</sup> )	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> S 計算値 C 64.84 % H 6.95 % N 4.20 % 測定値 C 64.99 % H 7.07 % N 4.13 %
4		125 - 129 $^{\circ}\text{C}$ 白色固体	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 0.94 (3H, d, J=6.5Hz) 0.90 - 2.10 (9H, m) 2.52 (3H, s) 2.77 (1H, m) 3.09 (3H, s) 7.72 (2H, d, J=8.5Hz) 7.99 (2H, d, J=8.5Hz)	neat 2924 2858 1604 1577 1310 1152	FAB+ 334 (MH <sup>+</sup> )	
5		121 - 124 $^{\circ}\text{C}$ 白色固体	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 1.71 (3H, brs) 1.76 - 2.28 (5H, m) 2.42 (1H, m) 2.52 (3H, s) 3.02 (1H, m) 3.08 (3H, s) 5.48 (1H, brs) 7.73 (2H, d, J=8.6Hz) 7.98 (2H, d, J=8.6Hz)	neat 2925 1603 1578 1313 1152	FAB+ 332 (MH <sup>+</sup> )	

表 3

実施例	化合物	融点	<sup>1</sup> H NMR ( $\delta$ ) ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	MS	元素分析
6		99 ℃ 白色固体	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 1.60 - 2.05 (8H, m) 2.51 (3H, s) 3.07 (3H, s) 3.25 (1H, m) 7.74 (2H, d, J=8.6Hz) 7.98 (2H, d, J=8.6Hz)	near 2953 2868 1601 1579 1310 1152	FAB+ 306 (M <sup>+</sup> )	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> 計算値 C 62.93 % H 6.27 % N 4.59 % 測定値 C 63.02 % H 6.40 % N 4.38 %
7		115 - 116 ℃ 白色固体	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 1.5 - 1.7 (6H, m) 1.88 (6H, m) 2.51 (3H, s) 2.98 (1H, m) 3.08 (3H, s) 7.72 (2H, d, J=8.4Hz) 7.99 (2H, d, J=8.4Hz)	2925 2856 1611 1577 1304 1151	FAB+ 334 (M <sup>+</sup> ) 333 (M <sup>+</sup> )	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> 計算値 C 64.84 % H 6.95 % N 4.20 % 測定値 C 65.11 % H 7.16 % N 4.24 %
8		109 - 113 ℃ 白色固体	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 2.57 (3H, s)	near 1598 1406 1305 1151	FAB+ 304 (M <sup>+</sup> )	

表 4

実施例	化合物	融点	$^1\text{H NMR}$ ( $\delta$ ) ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	MS	元素分析
9		142 °C 淡紫板状晶	CDCl <sub>3</sub> 300MHz 2.57 (3H, s) 3.08 (3H, s) 7.26 (1H, dd, J=1.30, 4.89Hz) 7.38 (1H, dd, J=2.98, 5.00Hz) 7.62 (1H, dd, J=1.30, 3.00Hz) 7.81 (2H, dt, J=8.66, 1.81Hz) 7.93 (2H, dt, J=8.61, 1.97Hz)	KBr 3448 1599 1577 1405 1307	FAB+ 320 (M <sup>+</sup> )	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 計算値 C 56.41 % H 4.10 % N 4.39 % 測定値 C 56.17 % H 4.07 % N 4.35 %
10 (A)		131 °C 黄色结晶	CDCl <sub>3</sub> 300MHz 2.55 (3H, s) 3.09 (3H, s) 6.87 (1H, d, J=4.0Hz) 7.13 (1H, d, J=4.0Hz) 7.89 (2H, d, J=8.4Hz) 7.97 (2H, d, J=8.6Hz)	KBr 3440 2983 2905 1597 1584	FAB+ 354 (M <sup>+</sup> )	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClNO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 計算値 C 50.91 % H 3.42 % N 3.96 % 測定値 C 50.95 % H 3.42 % N 3.87 %
10 (B)		油状物	CDCl <sub>3</sub> 300MHz 2.54 (3H, s) 3.08 (3H, s) 6.90 (1H, d, J=3.9Hz) 7.09 (1H, d, J=4.0Hz) 7.88 - 7.98 (4H, m)	near 2926 1601 1440 1403 1316	FAB+ 354 (M <sup>+</sup> )	

表5

実施例	化合物	融点	$^1\text{H NMR}$ ( $\delta$ ) ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	MS	元素分析
11 (A)		107 °C 白色粉末	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 2.57 (3H, s) 3.08 (3H, s) 7.07 (1H, dd, J=3.7, 5.1Hz) 7.35 (1H, dd, J=3.6, 1.2Hz) 7.40 (1H, dd, J=5.1, 1.1Hz) 7.85 - 7.97 (4H, m)	KBr 3439 1599 1577 1308	FAB+ 320 (M $^+$ )	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 計算値 C 56.41 % H 4.10 % N 4.39 % 測定値 C 56.37 % H 4.00 % N 4.31 %
11 (B)		油状物	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 2.56 (3H, s) 3.08 (3H, s) 7.09 (1H, dd, J=2.7, 3.7Hz) 7.33 (1H, dd, J=0.7, 2.9Hz) 7.43 (1H, dd, J=0.7, 3.7Hz) 7.94 (4H, s)	neat 3105 3020 2927 1602 1311	FAB+ 320 (M $^+$ )	
12		234 - 236 °C 白色结晶	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 1.41 (3H, m) 1.8 - 1.9 (7H, m) 2.91 (1H, m) 3.10 (3H, s) 7.48 (3H, m) 7.83 (2H, $\Phi$ ) 8.03 (2H, $\Phi$ ) 8.11 (2H, m)	KBr 2930 1600 1301 1147	FAB+ 382 (M $^+$ )	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> S 計算値 C 69.26 % H 6.08 % N 3.67 % 測定値 C 69.29 % H 6.16 % N 3.71 %

## 実施例 13

5-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-メチルオキサゾール(式(I); R=5-クロロ-2-チエニル、R<sub>1</sub>=4-アミノスルホニルフェニル、R<sub>2</sub>=メチル)の合成

工程9) 4-(5-クロロ-2-テノイルメチル)フェニルスルホン酸メチル(式(X); R<sub>3</sub>=4-メトキシスルホニルフェニル、R<sub>4</sub>=5-クロロ-2-チエニル)

メチル p-ブロモメチルベンゼンスルホネート及び5-クロロ-2-テノイルクロライドを用い、実施例1の工程1)と同様にして表題化合物を得た。

工程10) 4-(5-クロロ-2-テノイルメチル)フェニルスルホン酸アミド(式(IV); R=5-クロロ-2-チエニル、R<sub>1</sub>=アミノスルホニルフェニル)

上記工程9)で得られた化合物(3.32g)をピリジン(15ml)中、10時間加熱還流した後、ピリジンを留去した。その残留物にチオニルクロライド(20ml)を加え、100°Cで7時間加熱した。チオニルクロライドを留去し、その残留物にジオキサン(40ml)、28%アンモニア水(18ml)を加え、1.5時間室温で攪拌した。次いで、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、表題化合物(116mg)を得た。

工程2) 1-(4-アミノスルホニルフェニル)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチルアセテート(式(V); R=5-クロロ-2-チエニル、R<sub>1</sub>=アミノスルホニルフェニル、R<sub>2</sub>=メチル)

上記工程10)で得られた化合物(116mg)を用い、実施例1の工程2)と同様にして表題化合物(113mg、収率82%)を得た。

工程3) 5-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-メチルオキサゾール(式(I); R=5-クロロ-2-チエニル、R<sub>1</sub>=4-アミノスルホニルフェニル、R<sub>2</sub>=メチル)

上記工程 2) で得られた化合物 (113 mg) を用い、実施例 1 の工程 3) と同様にして白色粉末の表題化合物 (6 mg、收率 6 %) を得た。

#### 実施例 14

5-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-シクロヘキシリ-2-メチルオキサゾール (式 (I)) ; R = シクロヘキシリ、R<sub>1</sub> = 4-アミノスルホニルフェニル、R<sub>2</sub> = メチル) の合成

工程 1 1) シクロヘキシリベンジルケトン (式 (IV')) ; R' = シクロヘキシリ、R<sub>1</sub>' = フェニル)

テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (2.37 g) 及び亜鉛末 (26.81 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロライド (30.00 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を加え、窒素雰囲気下室温で 30 分攪拌する。これに氷冷中、攪拌しながらベンジルプロマイド (35.00 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液を反応溶液の温度が 10 °C ~ 15 °C に保たれる速度で滴下した後、さらに氷冷下で 30 分、室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾過して除去した後、濾液を濃縮した。その後、残留物を酢酸エチル (200 ml) に溶解し、1 N 塩酸 (150 ml) で 2 回、次いで飽和重曹水 (100 ml) 及び飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、油状の粗生成物 (43.06 g) を得た。

工程 1 2) シクロヘキシリベンジルケトンオキシム (式 (XI)) ; R' = シクロヘキシリ、R<sub>1</sub>' = フェニル)

上記工程 1 1) で合成した化合物 (43.00 g)、ヒドロキシリアミン塩酸塩 (16.20 g) 及び酢酸ナトリウム (26.20 g) をエタノール (200 ml) に溶解し、2 時間加熱還流した。その後、溶媒を留去し、残留物に酢酸エチル (400 ml) 及び水 (100 ml) を加えた。有機層を水 (200 ml) 及び飽和食塩水 (100 ml) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、エタノール (30 ml) で再結晶することにより表題化合物 (6 mg) を得た。

25. 2 g、収率57%を得た。

工程13) シクロヘキシルベンジルケトン O-アセチルオキシム(式(XII)) ;  
R' = シクロヘキシル、R<sub>1</sub>' = フェニル、R<sub>2</sub> = メチル

上記工程12) で得られた化合物(24. 40 g)のビリジン(75 ml)溶液に無水酢酸(16 ml)を室温で加え、1時間攪拌した。その後、溶媒を減圧濃縮し、その残留物を酢酸エチル(300 ml)に溶解し、これを10%塩酸(100 ml)次いで水(100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)及び飽和食塩水(50 ml)で洗浄した。有機層を無水塩酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することで油状の表題化合物を定量的に得た。

工程14) 4-シクロヘキシル-2-メチル-5-フェニルオキサゾール(式(XIII)) ; R' = シクロヘキシル、R<sub>1</sub>' = フェニル、R<sub>2</sub> = メチル

上記工程13) で得られた化合物(30. 00 g)と酢酸ナトリウム(15. 00 g)の酢酸(150 ml)溶液を4時間加熱還流した。その後、残留物に酢酸エチル(600 ml)及び水(150 ml)を加え、有機層を分離し、水(200 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 ml)及び飽和食塩水(100 ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、減圧蒸留(9 torr)することにより表題化合物(15. 2 g、収率54%)を得た。

工程15) 5-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール(式(I)) ; R = シクロヘキシル、R<sub>1</sub> = 4-アミノスルホニルフェニル、R<sub>2</sub> = メチル

上記工程14) で得られた化合物(14. 00 g)にクロロスルホン酸(25 ml)を氷冷中、攪拌下、滴下した後、60°Cで4時間加熱した。室温に冷却後、反応溶液を氷水(350 ml)に攪拌しながら滴下する。析出固体を濾取し、減圧下50°Cで15時間乾燥し、淡褐色固体の粗生成物(15. 42 g)を得た。

次いで、この粗生成物(7. 00 g)をテトラヒドロフラン(40 ml)に加え、室温攪拌下、28%アンモニア水を加える。室温で1時間攪拌した後、減圧

濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。これを水（35ml）及び飽和食塩水（30ml）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、エタノール（40ml）で再結晶することにより白色結晶の表題化合物（3.31g、収率50%）を得た。

### 実施例15

4-シクロヘキシル-2-メチル-5-(4-メチルアミノスルホニルフェニル)オキサゾール（式（I）；R=シクロヘキシル、R<sub>1</sub>=4-メチルアミノスルホニルフェニル、R<sub>2</sub>=メチル）の合成

工程15) 4-シクロヘキシル-2-メチル-5-(4-メチルアミノスルホニルフェニル)オキサゾール（式（I）；R=シクロヘキシル、R<sub>1</sub>=4-メチルアミノスルホニルフェニル、R<sub>2</sub>=メチル）

実施例14の工程11)乃至14)と同様にして得られた化合物（1.00g）にクロロスルホン酸（3ml）を氷冷中、攪拌下、滴下した後、60°Cで4時間加熱した。室温に冷却後、反応溶液を氷水（100ml）に攪拌しながら滴下する。析出固体を濾取し、減圧下50°Cで15時間乾燥し、淡褐色固体の粗生成物（2.07g）を得た。

次いで、この粗生成物（300mg）をメチルアミン酢酸塩（300mg）、トリエチルアミン（0.6ml）のジオキサン（2ml）及び水（5ml）の混合溶媒に加え、室温で1昼夜攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を水、1Nクエン酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取し、白色固体の表題化合物（100mg、収率50%）を得た。

なお、上記の実施例3、5、12は参考例である。

表 6

実施例	化合物	融点	<sup>1</sup> H NMR ( $\delta$ ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS	元素分析
13		白色粉末	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 2.55 (3H, s) 4.80 (3H, s) 6.87 (1H, d, J=3.91Hz) 7.12 (1H, d, J=3.91Hz) 7.85 (2H, d, J=8.55Hz) 7.96 (2H, d, J=8.51Hz)	neat 3262 2925 1707 1583 1443 1336 1103 758	FAB+ 354.9 FAB- 354.9	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 計算値 C 59.98 % H 6.29 % N 8.74 % 測定値 C 59.99 % H 6.31 % N 8.68 %
14		184.5 - 186.5°C 白色結晶	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 1.20 - 1.50 (3H, m) 1.55 - 2.00 (7H, m) 2.51 (3H, s) 2.80 (1H, m) 4.94 (2H, br) 7.67 (2H, d, J=8.6Hz) 7.98 (2H, d, J=8.6Hz)	neat 3262 2929 2853 1575 1332 1164	FAB+ 321 (MH <sup>+</sup> )	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 計算値 C 59.98 % H 6.29 % N 8.74 % 測定値 C 59.99 % H 6.31 % N 8.68 %
15		140 - 1143°C 白色固体	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 1.20 - 1.50 (3H, m) 1.60 - 2.00 (7H, m) 2.51 (3H, s) 2.71 (3H, d, J=5.4Hz) 2.81 (1H, m) 4.32 (1H, q, J=5.4Hz) 7.68 (2H, d, J=8.7Hz) 7.91 (2H, d, J=8.7Hz)	neat 3286 2927 2853 1577 1329 1164	FAB+ 335.2 (MH <sup>+</sup> )	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 計算値 C 61.05 % H 6.63 % N 8.38 % 測定値 C 61.00 % H 6.74 % N 8.19 %

## 試験例 1-1 (シクロオキシゲナーゼに対する阻害活性試験)

酵素活性は<sup>14</sup>Cアラキドン酸のプロスタグランジン (PG) H<sub>2</sub> 及びその分解物への変換率より求めた。即ち、ヘマチン (2 μM) 及びトリプトファン (5 mM) を含む 100 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 8) 140 μl に検体 (20 μl)、酵素液 (20 μl) 及び蒸留水 (10 μl) を加え、よく攪拌した後、24°Cで 5 分間プレインキュベーションを行った。更に、<sup>14</sup>Cアラキドン酸溶液 (10 μl) を加え、24°Cで反応させた後、-20°Cに氷冷したエチルエーテル/メタノール/1M クエン酸 (30/4/1) 溶液 (40 μl) を加えることにより反応を停止させた。その後、3000 rpm で 5 分間遠心することにより得られたエーテル層を薄層プレートに載せ、エチルエーテル/メタノール/酢酸 (90/2/0.1) で展開し、アラキドン酸から PGH<sub>2</sub> 及びその分解物への変換率 (A) を測定した。また検体を加えない場合の変換率 (B) も測定し、下記のごとき数式により阻害率を算出し、検体の 50% 阻害に必要な濃度 (IC<sub>50</sub>) を求めた。

$$\text{阻害率} = (1 - A/B) \times 100$$

なお、シクロオキシゲナーゼ-1 の酵素液としては、ヒツジ精巣腺ミクロソーム画分 1 mg/ml (Cayman Chemical Company 社製) を用い、シクロオキシゲナーゼ-2 の酵素液としてはヒツジ胎盤可溶化画分 4000 units/ml (Cayman Chemical Company 社製) を用いた。

結果を表 7 に示した。

表7 試験例1-1 (シクロオキシゲナーゼに対する阻害活性)

実施例	IC <sub>50</sub> (μM) 又は阻害率 (%)	
	COX-2	COX-1
1	5	11%
2 (A)	0.4	50
2 (B)	80	10%
3	<1	18%
4	4	26%
5	10	5%
6	18%	50
7	0.6	2
8	7%	7%
9	35%	2%
10 (A)	0.2	13%
10 (B)	30	57%
11 (A)	50	14%
11 (B)	2%	6%
12	16%	>100
14	1.5	>100
インドメタシン	8	0.5

\* : 検体 100 μMにおける阻害率を示す。

試験例1-2 (シクロオキシゲナーゼに対する阻害活性試験)

シクロオキシゲナーゼ-1の酵素液をヒト血小板より調整した酵素、シクロオキシゲナーゼ-2の酵素液を *In vitro* *gen*社のキットを使用してヒトシクロオキシゲナーゼ-2のcDNAを酵母に組み込み発現させた酵素に変えて、上記試験例1-1と同様の試験を行った。

結果を表8に示した。

表8 試験例1-2（シクロオキシゲナーゼに対する阻害活性）

実施例	IC <sub>50</sub> (μM)	
	COX-2	COX-1
1	0.07	>100
2 (A)	0.04	47.5
4		>100
7	0.4	>100
10 (A)	0.03	12.5
13	0.02	0.6
14	0.07	45
15	4	>100
インドメタシン	1.5	0.26

試験例2（カラゲニン誘発足浮腫に対する効果試験）

Donryu系雄性ラットの左後肢足に生理食塩水で調整した1%カラゲニン(0.05ml)を皮下注射し、足浮腫を誘発させた。足浮腫の程度はカラゲニン投与3時間後の足容積を測定することにより評価した。検体(1、3、10、30mg/kg)は、カラゲニン投与1時間前に経口投与しておき、その抑制程度を検討した。阻害活性は対照群に比べ検体が30%阻害するのに必要な用量(ED<sub>30</sub>)で表示した。結果を表9に示した。

表9 試験例2（ラットカラゲニン誘発足浮腫に対する効果）

実施例	ラットカラゲニン誘発足浮腫 ED <sub>30</sub> (mg/kg p.o.)
1	5.4
2 (A)	10.8
10 (A)	5.4
11 (A)	9.5
14	4.5
インドメタシン	2.9

## 試験例 3 (胃潰瘍形成に及ぼす効果試験)

Donryu系雄性ラットに検体 (100 mg/kg) を経口投与 (10 ml/kg) し、6時間後にラット胃部を露出させ、0.1% ホルマリンで固定した。胃を切開した後、潰瘍形成の度合を評価した。結果を表10に示した。

表10 試験例 3 (ラット胃潰瘍形成に及ぼす効果)

実施例	ラット胃潰瘍形成 (mg/kg p.o.)
1	>100
2 (A)	>100
10 (A)	>100
14	>100
インドメタシン	10

## 「産業上の利用可能性」

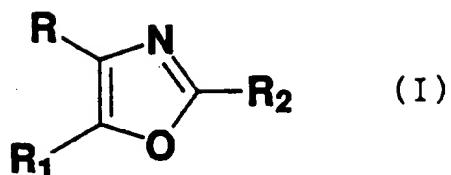
本発明化合物又はその医薬上許容し得る塩は、オキサゾール環の4位又は5位の一方にメチルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基で置換されたフェニル基を有し、他方に低級アルキル基で置換されてもよいシクロアルキル基又は低級アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されてもよいチエニル基又はフリル基を有し、かつ2位に低級アルキル基を有することにより、消化管障害等の副作用を少なくした優れた解熱作用、鎮痛作用、抗炎症作用を有するオキサゾール誘導体を提供し得たものである。

即ち、本発明化合物は、選択的にCOX-2を阻害することにより、従来のNSAIDにおいて発現していた消化管障害等の副作用を低減でき、今までにない解熱、鎮痛、抗炎症剤として有効である。

また、COX-2産物が因子となり得る疾患、例えば、喘息、リウマチ等の治療剤としての有用性も期待できる。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



(式中、R又はR<sub>1</sub>の一方がメチルスルホニルフェニル基、アミノスルホニルフェニル基又はアルキルアミノスルホニルフェニル基であり、他方が低級アルキル基で置換されてもよい炭素数5乃至7のシクロアルキル基、低級アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されてもよいチエニル基又は低級アルキル基若しくはハロゲン原子で置換されてもよいフリル基であり、R<sub>2</sub>は低級アルキル基である)で表わされるオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

2. R又はR<sub>1</sub>の一方がメチルスルホニルフェニル基又はアミノスルホニルフェニル基であり、他方がシクロヘキシル基、又はメチル基若しくはハロゲン原子で置換されてもよいチエニル基であり、かつR<sub>2</sub>がメチル基である請求の範囲第1項記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

3. R<sub>1</sub>がメチルスルホニルフェニル基又はアミノスルホニルフェニル基であり、Rがシクロヘキシル基、5-ハロー-2-チエニル基又は5-メチル-2-チエニル基であり、かつR<sub>2</sub>がメチル基である請求の範囲第2項記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

4. R<sub>1</sub>がメチルスルホニルフェニル基である請求の範囲第3項記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

5. R<sub>1</sub>がアミノスルホニルフェニル基である請求の範囲第3項記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

6. 4-シクロヘキシル-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール；

5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-4-(4-メチルシク

ロヘキシル) オキサゾール；

4-シクロヘプチル-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル) オキサゾール；

4-シクロペンチル-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル) オキサゾール；

4-(2-フリル)-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル) オキサゾール；

5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-4-(3-チエニル) オキサゾール；

5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-4-(2-チエニル) オキサゾール；

4-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-5-(2-チエニル) オキサゾール；

4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル) オキサゾール；

5-(5-クロロ-2-チエニル)-2-メチル-4-(4-メチルスルホニルフェニル) オキサゾール；

5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-4-(5-メチル-2-チエニル) オキサゾール；

4-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-5-(5-メチル-2-チエニル) オキサゾール；

5-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール；

5-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-メチルオキサゾール；

4-シクロヘキシル-2-メチル-5-(4-メチルアミノスルホニルフェニル) オキサゾールからなる群から選ばれる請求の範囲第1項記載のオキサゾール

誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

7. 4-シクロヘキシル-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール；

4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-メチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール；

5-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチル-4-(5-メチル-2-チエニル)オキサゾール；

5-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾールからなる群から選ばれる請求の範囲第3項記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

8. 請求の範囲第1項記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤。

9. 請求の範囲第1項記載のオキサゾール誘導体又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる抗炎症剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02588

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1<sup>6</sup> C07D263/32, C07D413/04, A61K31/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>6</sup> C07D263/32, C07D413/04, A61K31/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 94/27980, A1 (G. D. SEARLE & Co.), December 8, 1994 (08. 12. 94), Full document, particularly claim & US, 5380738, A	1 - 9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 1, 1996 (01. 03. 96)

Date of mailing of the international search report

March 26, 1996 (26. 03. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 95/02588

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL<sup>6</sup> C07D 263/32, C07D 413/04, A61K 31/42

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL<sup>6</sup> C07D 263/32, C07D 413/04, A61K 31/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ON LINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 94/27980, A1 (G. D. SEARLE & Co.), 8. 12月. 1994 (08. 12. 94), 文献全体、特にクレーム&US, 5380738, A	1-9

 C欄の続きを以て文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の  
 後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
 に引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
 性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
 がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

01.03.96

## 国際調査報告の発送日

26.03.96

## 名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

4 C 9 2 8 3

後藤圭次

電話番号 03-3581-1101 内線 3453